

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D307/88



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01803848.4

[43] 公开日 2003 年 3 月 26 日

[11] 公开号 CN 1406236A

[22] 申请日 2001.1.17 [21] 申请号 01803848.4

[30] 优先权

[32] 2000.1.18 [33] IT [31] MI2000A000050

[86] 国际申请 PCT/EP01/00617 2001.1.17

[87] 国际公布 WO01/53284 英 2001.7.26

[85] 进入国家阶段日期 2002.7.18

[71] 申请人 茵弗辛特股份有限公司

地址 瑞士波斯基亚沃

[72] 发明人 L·戴尔阿斯塔 U·卡萨扎

G·克蒂塞利

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 任宗华

权利要求书 2 页 说明书 7 页

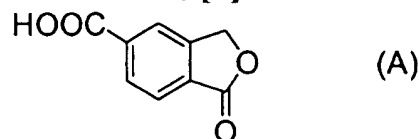
[54] 发明名称 制备 5-羧基-2-苯并[c]呋喃
酮的方法及其用于生产 CITALO-
PRAM 的用途

[57] 摘要

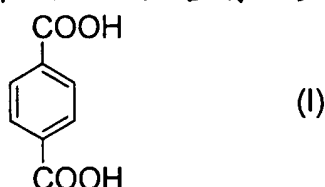
本发明描述制备 5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮的方法,其包括将对苯二甲酸加入至含有至少 20wt%SO₃的发烟硫酸中,随后向混合物中加入甲醛,在 120-145℃下加热该混合物,并且从反应混合物中分离 5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1.制备式A所示的5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮的方法，其包括将甲

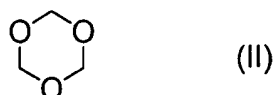


醛和式I所示的对苯二甲酸加入至含有至少20wt%SO₃的发烟硫酸



中，在120-145℃下加热该混合物，然后分离由此得到的5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。

2.根据权利要求1的方法，其中甲醛是以前体式II所示的1,3,5-三噁烷的形式使用。



3.根据权利要求1的方法，其中甲醛是以前体低聚甲醛的形式使用。

4.根据权利要求2的方法，其中式II所示的1,3,5-三噁烷以相当于2.5-3.2摩尔甲醛/摩尔起始的对苯二甲酸的量使用。

5.根据权利要求4的方法，其中在30-35℃的温度下加入所述的1,3,5-三噁烷。

6.根据权利要求1的方法，其中发烟硫酸含有22-33wt%的SO₃。

7.根据权利要求6的方法，其中发烟硫酸以3-6升/千克对苯二甲酸的量使用。

8.根据权利要求7的方法，其中发烟硫酸以大约3升/千克对苯二甲酸的量使用。

9.根据权利要求1的方法，其中通过用碱中和反应混合物分离5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。

10.根据权利要求1的方法，其中通过用冰醋酸稀释反应混合物、然后加入水并且用碱中和分离5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。

11.根据权利要求9或10的方法，其中所述的碱是碱金属碱。

12.根据权利要求11的方法，其中所述的碱金属碱是氢氧化钠、碳酸钠或碳酸氢钠。

13.根据权利要求1的方法，其中在反应结束时通过形成用酸中和的含有其盐的溶液分离5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。

14.根据权利要求13的方法，其中所述的盐是钠盐。

15.根据权利要求13的方法，其中通过加入碱至pH大约为8形成盐。

16.根据权利要求13的方法，其中所述的酸是盐酸。

17.根据权利要求1的方法，其中通过用水处理反应混合物分离5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。

18.根据权利要求17的方法，其中在0-5℃下加入水，通过保持温度在大约20-25℃控制放热。

19.根据权利要求1的方法，其中混合物在130-135℃下加热。

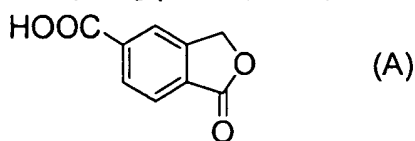
20.根据权利要求1的方法，其中在加入对苯二甲酸之后将甲醛加入到发烟硫酸中。

21.合成citalopram的方法，其中包含根据权利要求1的合成5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮的方法。

制备5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮的方法
及其用于生产CITALOPRAM的用途

本发明涉及制备异苯并呋喃衍生物的方法。更具体地，本发明涉及制备1-氧代-1,3-二氢-5-异苯并呋喃羧酸的方法。

由式A表示的在下文也被简单地称为5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮的1-氧代-1,3-二氢-5-异苯并呋喃羧酸，是在制备几种化合物，特别是



染料、树脂和药物中有用的中间体。尤其是，5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮是用于合成人们熟知的抗抑郁药物citalopram的中间体，使用所述的中间体的制备被描述在国际专利申请WO00023431和相应的意大利专利申请IT1999 MI 0001724中，其内容必须被认为是本说明书的组成部分。

人们知道5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮可以通过还原偏苯三酸酐的一个羧基来制备，其可以通过氢化进行或根据DE-2630927通过电化还原进行。该方法的缺点是得到的5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮含有可能达到10%量的6-异构体副产物。如果5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮必须被用作制备药物的中间体，以这种百分数存在的杂质不能被接受，在这种情况下，其必须被除去或强烈地还原至不高于0.1%的值。通过几次结晶可除去6-异构体，其显著地降低最终产物的收率。

同样已知的是5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮可以根据在US3607884中描述的另一个方法制备，其包括在液态三氧化硫(SO₃)中将对苯二甲酸与甲醛反应。该合成必须非常小心地进行，由于关联到使用液态三氧化硫，因此其不适合于工业规模。更具体地，根据这种方法，需要使用少量的SO₃，并且试图保持反应混合物具有足够的流动性。然而，在任何情况下，反应物质保持浓稠的，因此该方法包括用于回收最终产物的艰难处理。

此外，已知的是(J. R. Blanc等人, J. Org. Chem. 1961, 26, 4731-4733)

间苯二甲酸在发烟硫酸中与甲醛反应得到3,3',5,5'-四甲酯基二苯甲烷。根据该文件,通过在119℃下、100毫升含有20%SO₃的发烟硫酸中,加热0.2摩尔间苯二甲酸和0.1摩尔95%的低聚甲醛混合物,以14%的收率获得3,3',5,5'-四甲酯基二苯甲烷。

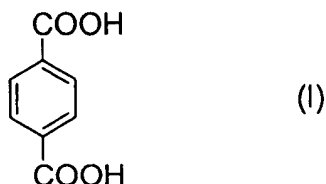
最好有一种方法使得在工业规模中以高产率和纯度合成5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮,并且可容易地控制。

最后,已知的是(L. R. S. Forney等人, J. Org. Chem. 1971, 36, 689-693)对苯二甲酸、甲醛和含有SO₃的发烟硫酸的混合物,当在密封管中在150℃下加热2小时时,可以得到好的对苯二甲酸至5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮的转化率,在60wt%的SO₃浓度时达到最佳转化。然而,根据这种方法,不分离5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮,在与甲醇酯化并且通过气相色谱法测定由此获得的5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮甲酯之后计算所述的转化率。

然而,像这样的反应条件不适合于工业规模,因为其需要压力反应器和强酸度条件。

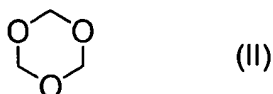
现在令人惊奇地发现,通过向含有至少20%SO₃的发烟硫酸(发烟硫酸)中加入对苯二甲酸,随后向该混合物中加入甲醛然后加热,在容易控制的条件下和开放而不是加压的反应器中以好的收率和高纯度获得5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮,并且在处理反应混合物中没有任何危险。

因此,根据简单实行的方法,本发明提供制备式A所示的5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮的方法,其包括将式I所示的对苯二甲酸加入至



含有至少20wt%SO₃的发烟硫酸中,随后往其中加入甲醛,在120-160℃下加热该混合物然后分离获得的5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。

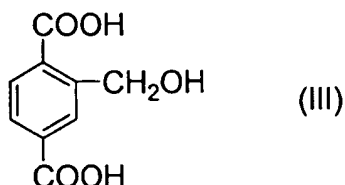
根据本发明方法的一个优选的实施方案,甲醛以其一种固体形式使用,目前以其前体式II所示的1,3,5-三噁烷的形式按相对于起始



的对苯二甲酸大约等分子的量使用,优选相应于2.5-3.2摩尔甲醛/摩尔的

对苯二甲酸。

表示反应介质的发烟硫酸还是脱水剂，使得由此获得的式III所示的2-羟甲基对苯二甲酸就地直接地转化成式A所示的5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。



实际上，将对苯二甲酸加入到通常含有至少20wt%、有利的是22-33wt%、优选25-30wt%SO₃的发烟硫酸中，然后在30-35℃温度下用1,3,5-三噁烷处理由此获得的混合物，随后在120-145℃温度、优选130-135℃下加热。通常，加热至120℃是足够的，以便反应混合物的温度通过自发放热增加直到130-135℃。优选的是，在达到120℃之后，为了证明这种放热是否已经发生，适宜地等待大约15分钟。未发生自发放热时，将温度升高至130-145℃，在该温度下加热2-5小时之后，形成化合物III，其同时脱水得到5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。含有25-30wt%SO₃的发烟硫酸的优选用量是2-8升/千克对苯二甲酸，有利的是2-6升/千克，优选的是3-6升/千克，特别是大约3升/千克。

与已知的方法相比，本发明方法的优点在于有选择地得到羧基-2-苯并[c]呋喃酮的5-异构体。根据本身已知的方法，从可能含有一些剩余的SO₃的反应混合物中分离5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。

因此，例如，当反应结束时，通过至少控制该操作的放热，可以将混合物倒入冰中，并且该介质的强酸度可以用碱，优选钠、氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐中和。

在反应结束时，也可以首先用冰醋酸稀释在硫酸中的混合物，然后用水处理。在这种情况下，有利的是，通过在添加结束时使得温度升高到20-25℃，混合物用200毫升/100克对苯二甲酸的量的冰醋酸稀释。接着加入水，在外部冷却下温度可以升高到45℃。最后，如上所述混合物用碱中和。

在分离步骤中，在加入碱的过程中，适宜的是pH达到约等于8，由此

5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮作为盐、有利的是碱金属、优选钠盐存在于该溶液中，滤出不溶的产物，同时5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮盐保持溶于介质中。在这种过滤中，适合使用中性的助滤剂，例如Celite®或Dicalite®。5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮游离酸可以通过用酸、例如用盐酸中和以好的收率从含有其盐的溶液中容易地回收，并且以用作制备药物的中间体足够纯的形式分离。实际上，5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮在酸pH值大约为3、优选在1.8-3.0范围内沉淀，然后通过简单过滤分离。经过优选与碱金属的盐分离，为了避免副产物的形成适合保持pH值不高于8。此外，在用碱性试剂处理过程中，当值达到大约5时适宜控制pH的变化，因为在该值附近加入少量的碱有可能促成pH相当大的变化。

另外，在反应结束时，混合物可以通过往其中滴入水进行处理，因此所述的水最初破坏任何可能剩余的SO₃，然后逐渐地稀释硫酸，由此使5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮的分离变得比较容易。产生放热的水的加入优选在0-5℃下进行。然而，温度的控制可以局限于加入10-15%的水(相对于使用的发烟硫酸)的初期；然后，不需要特别的小心，因为混合物的温度保持在大约20-25℃，因此可以容易控制。5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮可以通过简单的过滤、用水洗涤，如有必要在水中研磨得到的产物进行分离。

如下实施例说明本发明，然而本发明并不局限于实施例。

实施例1

在搅拌下、用15分钟向800毫升含有大约27%SO₃的发烟硫酸中加入260克(1.56摩尔)对苯二甲酸，温度不超过25℃。在搅拌下向由此得到的稠悬浮液中加入120克(1.33摩尔)1,3,5-三噁烷，温度不超过35℃，然后无需冷却继续搅拌20-30分钟，由此混合物温度升高至45-50℃。混合物加热至120℃，人们注意到在90℃时反应物已经变得澄清，同时在120℃时观察到轻微的放热，使得温度升高至135-140℃。混合物在搅拌和该温度下保持6小时，然后冷却至20℃，并且倒入3000克碎冰中，温度不超过25℃。向由此得到的混合物中加入15%w/w的氢氧化钠溶液至pH约等于6 (需要大约6500-7000毫升)，通过水冷却保持温度在35-40℃，然后在35-40℃的温度下向其中加入5%w/w的氢氧化钠溶液直到pH约等于8 (需要大约300

毫升)。固体通过在布氏漏斗上用Dicalite[®]过滤除去,然后用水洗涤。向由此得到的滤液中加入35%盐酸直到pH约等于1(需要大约1600-1800毫升35%HCl),将由此得到的悬浮液加热至35℃。过滤固体,在40℃下用500毫升去离子水洗涤3次然后悬浮在1000毫升去离子水中。在搅拌和50-55℃下加热该悬浮液,并且在这些条件下保持1小时,然后将其热过滤。固体用去离子水洗涤然后在真空中在50℃下干燥至恒重。因此,得到180克浅褐色、纯度(HPLC)>95%的5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。

实施例2

在搅拌下、用15分钟向800毫升含有大约27%SO₃的发烟硫酸中加入260克(1.56摩尔)对苯二甲酸,温度不要超过25℃。保持搅拌,向由此得到的稠悬浮液中分批加入加入60克(0.665摩尔)1,3,5-三噁烷,由此温度升高至大约25℃。混合物在30分钟内冷却至10-15℃,然后向其中再加入60克(0.665摩尔)1,3,5-三噁烷。加热混合物,在90℃时可以观察到反应物变得澄清。将温度升高到120℃,在这些条件下混合物保持10-15分钟,由此温度可以升高到135-140℃。如果没有观察到放热,尽管如此将混合物加热到130-135℃并且在这些条件下保持4小时。1小时后将冷却的混合物倒入3000克碎冰中,温度不超过25-35℃。向由此得到的混合物中加入8000-8500毫升15%w/w的氢氧化钠溶液至pH=5-6,使得温度升高到35-40℃并且通过水冷却将其保持在这些值中。然后,在35-40℃下将300毫升5%w/w的氢氧化钠溶液加入到该混合物中至pH约等于8。固体通过在布氏漏斗上用Dicalite[®]过滤除去,然后用水洗涤。向由此得到的溶液中加入2000毫升35%盐酸至pH约等于1,然后将由此得到的悬浮液加热至35℃。过滤固体,在40℃下用500毫升去离子水洗涤3次。该湿润产物用4000毫升温热的去离子水(大约45℃)处理,然后在搅拌和45℃下加热该悬浮液30分钟。无需冷却,过滤产物,用去离子水洗涤然后在真空中在50℃下干燥至恒重。因此,得到215-225克浅褐色、纯度(HPLC)>95%的5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。

实施例3

在搅拌和室温下,向153毫升含有大约27%SO₃的发烟硫酸中加入50

克(0.3摩尔)对苯二甲酸,然后分为两部分向其中加入23克(0.25摩尔)1,3,5-三噁烷,在每次加入之后冷却至15-18℃。在添加结束时,将混合物在室温下搅拌30分钟,然后在135-145℃下加热,在该温度下搅拌2-2.5小时直到反应结束。将反应混合物冷却至低于3℃,然后向其中加入100毫升冰醋酸,保持温度在大约25℃。在添加结束时,使得混合物在20-25℃下搅拌60分钟然后过滤。将湿的产物悬浮在1900毫升水中。在搅拌下将悬浮液加热直到25-30℃,通过逐渐加入175克碳酸氢钠将其pH调节至大约为8。在Celite[®]上滤除固体,用热水(40-45℃)洗涤。通过添加大约125毫升37%盐酸将母液的pH升高到1.5,在20-25℃下用水洗涤过滤得到的沉淀,直到滤液达到中性的pH。因此,得到32克滴定度(HPLC)>93%的5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。

实施例4

在搅拌和20-23℃下向892克含有25-27%SO₃的发烟硫酸中加入100克(0.6摩尔)对苯二甲酸,然后在大约15℃下向其中分批加入46克(0.5摩尔)1,3,5-三噁烷。在添加结束时,在130-133℃下加热混合物2小时,由此得到深色的透明溶液。当反应完成时,如HPLC控制所示,将混合物冷却至20-22℃然后向其中缓慢地加入210克冰醋酸,温度不超过23-25℃。反应物冷却至-5-0℃然后向其中加入1800毫升冷的去离子水。在该操作过程中,温度升高至43-45℃。在添加结束时,混合物在搅拌和23-25℃下保持1小时,然后将其过滤,固体用去离子水大量地洗涤然后悬浮,仍然湿的,在1200毫升室温下的去离子水中。向由此得到的悬浮液中加入大约1550克7%的NaHCO₃溶液使得pH恒定在7, 6-7, 8。在Celite[®]上过滤混合物,用去离子水洗涤。在22-25℃下通过缓慢加入大约120毫升35%盐酸将滤液的pH升高到大约为1。悬浮液在搅拌和22-25℃下保持1小时,然后将其过滤并且用去离子水大量地洗涤。产物在真空中在大约50℃下干燥得到81克滴定度(HPLC)>94%并且纯度(HPLC)>95%的5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。

实施例5

在20-22℃下向153毫升含有25%SO₃的发烟硫酸中分成少量加入50

克(0.3摩尔)对苯二甲酸, 然后向由此得到的混合物中分批加入23克(0.25摩尔)1,3,5-三噁烷。混合物在搅拌下保持大约30分钟, 无需冷却, 然后将温度升高到135-140℃, 继续加热2-2.5小时, 由此完成完成反应, 如通过HPLC控制所示。反应混合物冷却至0-2℃, 向其中加入1000毫升冷水, 温度不超过20-23℃, 切记在加入第一个15-20毫升水的过程中, 发生放热, 然而此后的温度可以容易地控制。混合物在搅拌和20-25℃下保持1小时, 过滤由此得到的产物, 仍然是潮湿的, 将其在300毫升水中反复研磨直到母液的微红色消失。在第三次研磨之后, 母液的pH稳定在5至6的范围中。产物在真空中在45-50℃下干燥直到恒重, 得到47.5克滴定度和纯度(HPLC)>95%的5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。

实施例6

向3000升搪瓷的反应器中, 在真空和好的抽吸下装入550千克含有25%SO₃的发烟硫酸, 然后在搅拌下, 连续地向其中加入56千克20-23℃下的对苯二甲酸和26千克15-20℃下的1,3,5-三噁烷。反应器在130-133℃下加热4小时, 然后将混合物冷却至20-23℃, 在不高于25℃的温度下向其中分批倒入118千克冰醋酸。在该操作结束时, 分批加入1000千克水, 由此通过在夹套中的水循环使得温度保持不高于43-45℃。混合物在20-23℃下搅拌大约1小时, 然后使产物离心, 压榨和用水大量地洗涤, 为了从母液中除去较大量的硫酸, 得到100-105千克较好压榨的湿的粗产物5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。在3000升不锈钢反应器中将由此得到的产物悬浮在680千克去离子水中, 然后将60千克碳酸氢钠在540千克去离子水中的溶液缓慢地加入到所述的悬浮液中至pH为7.0-7.2。向由此得到的稍微浑浊溶的液中, 加入10千克Celite[®], 滤出固体, 在22-25℃温度下用32%盐酸使得溶液pH升高到3, 然后在20-22℃下搅拌并且离心。将产物较好地压榨, 用去离子水大量地洗涤然后在真空中干燥得到41-43.7千克5-羧基-2-苯并[c]呋喃酮。